



TITLE:

新鮮stage D前立腺癌に対する hormone・cyclophosphamide併用 療法 第1報

AUTHOR(S):

藤井, 昭男; 安野, 博彦; 川井田, 徳之; 中村, 一朗

CITATION:

藤井, 昭男 ...[et al]. 新鮮stage D前立腺癌に対するhormone・cyclophosphamide併用療法 第1報. 泌尿器科紀要 1986, 32(11): 1713-1717

ISSUE DATE:

1986-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118955>

RIGHT:

新鮮 stage D 前立腺癌に対する hormone・
cyclophosphamide 併用療法 第1報

兵庫県立成人病センター（医長：藤井昭男）

藤 井 昭 男
安 野 博 彦
川 井 田 徳 之
中 村 一 郎TREATMENT OF STAGE D PROSTATE CANCER PATIENTS
WITH HORMONES IN COMBINATION WITH CYCLOPHOSPHAMIDEAkio FUJII, Hirohiko YASUNO,
Tokuyuki KAWAIDA and Ichiro NAKAMURA*From the Hyogo Medical Center for Adults, Department of Urology
(Chief: Dr. A. Fujii)*

Eleven patients with newly diagnosed stage D prostate cancer between June, 1984 and June, 1985, were administered 300 mg/day of Honvan in 3 divided portions, 4 capsules/day of Estracyt in 2 divided portions, or 100 mg/day of Prostal in 2 divided portions was administered orally, concomitantly with large-dose intermittent treatment of 1 g/m²/3 weeks of cyclophosphamide.

According to the NPCP criteria, of the 5 cases given Honvan 1 case was PR and 4 cases were stable: all 3 cases given Estracyt were stable: and in 3 cases given Prostal, 1 case was stable, 1 case had progression and 1 case dropped out.

The response duration of this combination therapy was 3 to 16 months (average: 9.9 months), and obvious improvements in the subjective symptoms and performance status were noted in the cases that responded to the treatment. As for side effects, gastrointestinal symptoms were observed in 9 cases, leucopenia in 3 cases, and thrombocytopenia in 1 case. All these cases, however, were slight and transient. In 1 case, jaundice and an elevation in GOT and GPT were detected, but these changes were also temporary.

Key words: Cancer, Prostate, Chemotherapy

結 言

近年, hormone 療法に抵抗性を獲得した stage D 前立腺癌に対し, 制癌剤による癌化学療法が積極的に試みられ, 幾つかの制癌剤の有効性が明らかにされ, また最近では Murphy らが新鮮 stage D 前立腺癌を対象に hormone 単独療法と hormone・cyclophosphamide (CPM) 併用療法を randomized stu-

dy で行ない, その背景因子によっては後者による治療が明らかに優れた結果が得られることを報告¹⁾している。

著者も1984年5月に兵庫県立成人病センター泌尿器科が開設されたのを機会に, 新鮮 stage D 前立腺癌を対象として, 本腫瘍に対する有効性が確立された hormone 剤と CPM を当初から併用することで, その殺癌細胞効果が増強され, より優れた臨床効果が

Table 1. Clinical characteristics and results in 11 patients with stage D prostatic cancer

No	Name	Age	Histo- logy	Metastasis	P.S. %	PAP ng/ml	Test ng/ml	Therapy	Response	Response duration	Prognosis
1	A.Y.	68	PDA	bone	80	4.9	5.7	Honvan + CPM	stable	15 M	15 M alive
2	M.K.	76	WDA	bone	80	1.6	5.9	Honvan + CPM	stable	12 M	12 M alive
3	H.H.	77	PDA	bone	70	2.4	3.3	Honvan + CPM	stable	relapse 6 M	10 M death
4	M.Y.	72	PDA	bone	50	2.3	4.0	Honvan + CPM	stable	relapse 3 M	11 M alive
5	M.T.	52	PDA	bone	50	30	5.5	Honvan + CPM	P R	9 M	9 M alive
6	T.H.	70	PDA	bone, lung	40	3.2	4.6	Estracyt + CPM	stable	16 M	16 M alive
7	S.H.	61	PDA	bone	40	74	5.0	Estracyt + CPM	stable	relapse 10 M	13 M alive
8	Y.M.	61	PDA	bone, lymph	60	22	2.9	Estracyt + CPM	stable	5 M	5 M alive
9	J.T.	79	WDA	bone	80	30	4.0	Prostal + CPM	stable	13 M	13 M alive
10	J.T.	72	WDA	bone	60	1.3	4.2	Prostal + CPM	progression	—	8 M alive
11	B.K.	78	—	bone	40	160	2.5	Prostal + CPM	drop out	—	6 M death

WDA:well differentiated adenocarcinoma. WDA:moderately differentiated adenocarcinoma.

PDA:poorly differentiated adenocarcinoma. lymph:lymph node. P R:partial response

P.S.:Karnofsky performance status CPM:cyclophosphamide. Test:testosterone

Table 2. Treatment schedules

Ethylstilbesterol diphosphate(Honvan) 300mg/day 3times orally	Cyclophosphamide(CPM) 1g/m ² /3 weeks
Estramustine phosphate(Estracyt) 4cap/day 2times orally	
Chlormadinone acetate(Prostal) 100mg/day 2times orally	

期待できるのではないかと考え、hormone として diethylstilbesterol diphosphate (Honvan), chlormadinone acetate (Prostal), estramustine phosphate (Estracyt) と CPM の併用療法を試み、8 症例に対する臨床成績を報告²⁾ しているが、今回さらに症例数を追加し得たのでその成績について報告する。

対象ならびに方法

対象症例は1984年6月から1985年6月に当科を受診した計測可能病変を有する新鮮 stage D 前立腺癌 11 例で、その背景因子、治療内容、臨床効果、予後を一括し Table 1 に示す。

11例の年齢は52～79歳(平均69.6歳)、原発巣病理組織は高分化型2例、中分化型1例、低分化型7例、不明1例で、全例骨転移を有し、このうち症例6は肺に、症例8は左頸部と左腋窩リンパ節に転移巣を有す。11例の治療内容は Honvan + CPM 併用群5例(症例1～5)、Estracyt + CPM 併用群3例(症例6～8)、Prostal + CPM 併用群3例(症例9～11)である。11例の経過観察期間は5～16カ月(平均10.7

カ月)で、治療前 karnofsky performance status は80%3例(症例1, 2, 9)、70%1例(症例3)、60%2例(症例8, 9)、50%2例(症例4, 5)、40%3例(症例6, 7, 11)である。

治療方法については Table 2 に示すごとく、hormone 剤として Honvan 300 mg/day 分3, Estracyt 4 cap/day 分2, Prostal 100 mg/day 分2の3種類を連日経口投与したが、Honvan Estracyt については胃腸症状あるいは骨髄機能障害例には減量投与を行なった。

CPM は 1,000 mg/m² (最高投与量 1,500 mg/body) を 500 ml の輸液剤と glutathion 剤を併用し、本剤投与前の血液所見が白血球数 4,000/mm³ および血小板数 8×10/mm³ 以上であることを確認後3週間ごとに点滴投与したが、この投与量も骨髄機能障害や強度の胃腸障害例あるいは75歳以上の症例には最低 700 mg/body までの減量投与を行なった。

Castration については治療開始12週間後の血中 testosterone 値が正常値域内あるいはそれ以上の値を示すものを対象とし、外来通院可能なものについては

外来通院治療で本療法を行なった。

本療法の臨床効果判定は national prostatic cancer project (NPCP) 効果判定基準³⁾ に準じて行なった。

成績

本療法の臨床効果を Table 1 に示す。Honvan・CPM 併用群 5 例中 1 例に partial response (PR) および 4 例に objective stable (stable) が、Estracyt・CPM 併用群 3 例中 3 例に stable が得られたが、Prostal・CPM 併用群 3 例中 1 例が stable, 1 例が progression, 残りの 1 例は CPM 投与 2 クール終了後の治療拒否のため Prostal 投与のみとなり, drop out 症例となった。

Stable 以上を有効とすると評価可能症例 10 例中 9 例が有効となり, その有効率は 90% となった。

有効症例 9 例の初回治療有効持続期間は 3~16 カ月, 平均 9.9 カ月で, relapse 症例は症例 3 (6 カ月), 症例 4 (3 カ月), 症例 7 (10 カ月) の 3 例である。

評価可能症例 10 例の治療前後の performance status を Fig. 1 に示すが, 有効症例 9 例の全身状態改善は著しく, なかでも症例 5 (Honvan・CPM 併用群), 症例 6, 7 (Estracyt・CPM 併用群) の 3 例においては治療前多発性骨転移を有し, 腰部, 下肢痛および神経麻痺のため歩行困難状態であったのが, 疼痛および神経麻痺の著しい改善が得られ, いずれも単独歩行が可能となり, 全身状態も治療前各々 50, 40, 40% であったのが, 90, 80, 80% までの改善が得られた。

11 例の治療前後の血中 testosterone 値については Fig. 2 に示すごとく, 全例正常域以下 (正常値 3.6~10 ng/ml) に低下しており, 本治療継続期間中 testosterone 値でみる限り castration の必要性は認められなかった。

副作用

自験例 11 例の副作用を Table 3 に示すが, 悪心, 嘔吐あるいは食欲不振などの胃腸症状は 9 例に認められたが, 全て一過性のもので, このために治療拒否されたのは 1 例 (症例 11) のみであり, 強度の胃腸症状を訴えるものについては CPM あるいは Honvan や Estracyt の減量にて外来通院治療可能であった。

骨髄機能障害については白血球減少は 3 例 (27.3%) に, 血小板減少は 1 例 (9.1%) に認められたが, 白血球減少は全て 3,000/mm³ 台まで, 血小板減少は 5.8×10/mm³ であり, これらは少なくとも CPM 投

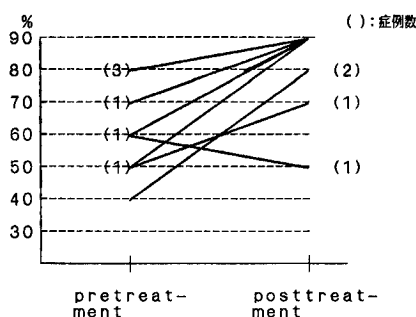


Fig. 1. Karnofsky performance status

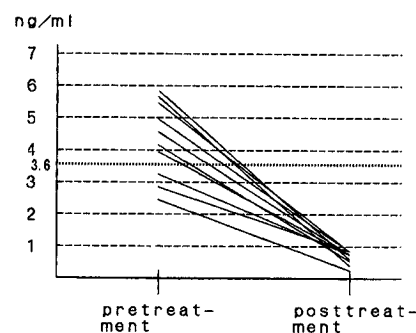


Fig. 2. Serum testosterone level

Table 3. Toxic effects in 11 patients

Nausea・Vomiting	9/11 (81.8%)
Appetite loss	9/11 (81.8%)
Leucopenia	3/11 (27.3%)
Thrombocytopenia	1/11 (9.1%)
Liver dysfunction	1/11 (9.1%)

与 4 週間後には正常域への回復がみられた。

また Estracyt・CPM 併用群の 1 例に黄疸の出現と GOT 212 IU/ml, GPT 250 IU/ml までの上昇が認められたが, 約 4 週間の休薬と肝庇護剤投与にて黄疸の消失および GOT・GPT の正常化が得られ, 再度 Estracyt・CPM 併用治療の継続が可能となった。

考察

1960年代 Veterans administration co-operative urological research group が本腫瘍に対する hormone 療法の限界を指摘¹⁾して以来, その治療形式に大きな転換が認められるようになった。即ち, estrogen 剤の antiandrogen 効果を減弱せしめずに循環器系への副作用を減じせしめる至適投与量の決定²⁾, 新しい hormone 剤の開発, 早期癌に対する積極的

な radical operation の導入や hormone 抵抗性前立腺癌に対する NPCP を中心とした単剤での癌化学療法を試みなどであり、著者⁶⁻⁸⁾も hormone 抵抗性前立腺癌に対する CPM の有用性を論じてきた。さらに 1980 年代に入ると、Ketoconazole⁹⁾, aminoglutethimide¹⁰⁾, gonadotropin-releasing hormone analogue 剤^{11,12)}を用いて、精巣段階での androgen 合成のみならず、副腎さらには下垂体段階までの androgen 合成阻害を目的とした治療、あるいは制癌剤による多剤併用癌化学療法¹³⁻¹⁶⁾や NPCP protocol 500¹⁾での hormone 剤と CPM 併用 randomized study など、より新しい動きがみられるようになった。

著者も症例数は 8 例と少ないが、本療法の臨床成績を予報として報告²⁾しているが、本邦においては新鮮 stage D 前立腺癌を対象とした hormone 剤と CPM 併用における臨床成績報告はなく、また作用機序が異なるとされる Honvan, Estracyt, Prostal と CPM の併用が対象症例の背景因子の相違により、どのような臨床的差異が生じるかを検討することは意義のあることと考える。

自験例での臨床効果判定可能症例は 10 例と少なく、その治療別、背景因子別あるいは諸家の成績と比較するまでには至らないが、NPCP 効果判定規準で 10 例中 1 例に RP が、8 例に stable (有効率 90%) が得られ、骨転移による激痛および神経麻痺のため歩行困難であった 3 例に劇的な自・他覚症状の改善が認められた。

またこれらの stable 症例においては予後の延長が推計学的にも期待できることから³⁾、さらに症例数を増やし本療法の有用性について検討を加えて行きたい。

最後に本療法の副作用に関して、骨髄機能障害については軽微かつ一過性のものであり、胃腸症状が強いものについては CPM あるいは Honvan や Estracyt の減量にて軽減できた。

1 例に肝機能障害がみられたが、これも一過性のものであった。

結 語

1. 1984 年 6 月から 1985 年 7 月に兵庫県立成人病センターを受診した新鮮 stage D 前立腺癌 11 例に対し、Honvan 300 mg/day 分 3, Estracyt 4 cap/day 分 2, Prostal 100 mg/day 分 2 の連日経口投与と CPM 1 g/m²/3 W (700~1,500 mg/body) の大量間歇投与の併用療法を行なった。

2. 自験例 11 例の臨床効果については NPCP 効果

判定基準で、Honvan 群 5 例中 1 例に PR, 4 例に stable, Estracyt 群 3 例中 3 例, Prostal 群 3 例中 1 例に stable が得られ、残りの Prostal 群 2 例は 1 例が progression 例, 1 例が drop out 例であった。

Stable 以上を有効とすると効果判定可能症例 10 例中 9 例が有効となり、その有効率は 90% となった。

3. 本療法の有効持続期間は 5~16 カ月、平均 9.9 カ月で、有効症例においては著明な自覚症状と全身状態の改善が得られた。

4. 副作用については、悪心、嘔吐、あるいは食欲不振などの胃腸症状が 9 例に、白血球減少が 3 例に、血小板減少が 1 例に認められたが、これらの胃腸症状および骨髄機能障害は一過性のもので、特に治療の必要性は認められなかった。1 例に黄疸の出現と GOT・GPT の上昇がみられたが、外来通院治療にて完治し、再度 Estracyt・CPM 併用治療の継続が可能であった。

なお本要旨は第 35 回泌尿器科中部連合会総会で発表した。

文 献

- 1) Murphy GP, Beckley S, Brady MF, Chu TW, deKernion JB, Dhabuwala C, Gaeta JF, Gibbons RP, Loening SA, Mckiel CF, Mcleod DG, Pontes JE, Prout GR, Scardino PT, Schlegel JU, Schmidt JD, Scott WW, Slack NH and Soloway MS : Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. *Cancer* 51: 1264~1272, 1983
- 2) 藤井昭男・安野博彦・川井田徳之：予報新鮮 stage D 前立腺癌に対するホルモン・制癌剤併用療法：兵庫県立成人病センター紀要。投稿中
- 3) Slack NH, Brady MF and Murphy GP : A reexamination of the stable category for evaluating response in patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 54: 564~574, 1984
- 4) Arduino LJ, Bailar JC, Becker LE, Berman HI, Bischoff AJ, Doe RP, Elliot JS, Haltiwanger E, Higgins RB, Hoodin AO, Jorgens J, Kramer HC, Lee LE, Malament M, Mellinger G, Mostofi FK, Parry WL, Ro-

- gers LS, Ulm AH and Wolcott MW : Carcinoma of the prostate : Treatment comparisons, *J Urol* **98**: 516~522, 1967
- 5) Scott WW, Menon M and Walsh PC : Hormonal therapy of prostatic cancer. *Cancer* **45**: 1929~1936, 1980
- 6) 藤井昭男・荒川創一・増田宗義・羽間 稔・浜見学・守殿貞夫：ホルモン抵抗性前立腺癌の治療。泌尿紀要 **27** : 1309~1315, 1981
- 7) 藤井昭男・小田芳経・荒川創一・中野義治・伊藤登・浜見 学・梅津敬一・守殿貞夫：Stage D 前立腺癌に対する cyclophosphamide 大量間歇療法。泌尿紀要 **28** : 1127~1131, 1982
- 8) 藤井昭男・安野博彦・川井田徳之・井谷 淳・小川隆義・浜見 学・守殿貞夫：再燃前立腺癌に対する cyclophosphamide 大量間歇投与療法。泌尿器癌化学療法シリーズ(2), 一再燃前立腺癌の治療一。片山 喬, 岡田謙一郎, 吉田 修。蟹書房, 東京
- 9) Trachtenberg J, Halpern N and Pont A : Ketoconazole: A novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer. *J Urol* **130** : 152~153, 1983
- 10) Block M, Trump D, Rose DP, Cummings KB and Hogan TF : Evaluation of aminogluthethimide in stage D prostate cancer : An assesment of efficacy and toxicity in patients with tumors refractory to hormonal therapy. *Cancer Treat Rep* **68** : 719~722, 1984
- 11) Klijn JGM, De Jong FH, Lamberts SWJ and Blankenstein MA: LHRH-agonist treatment in metastatic prostate carcinoma. *Eur J Clin Oncol* **20**: 483~493, 1984
- 12) 岩動孝一郎：LH-RH アナログ製剤の臨床応用について一特に前立腺癌を中心に一。臨泌 **39** : 635~644, 1985
- 13) Citrin DL and Hogan TF: A phase II evaluation of adriamycin and cis-platinum in hormone resistant prostate cancer. *Cancer* **50**: 201~206, 1982
- 14) Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, Dunnick NR, Eddy JL and Minna JD : Effective treatment of hormonally-unresponsive metastatic carcinoma of the prostate with adriamycin and cyclophosphamide. *Cancer* **45** 1300~1310, 1980
- 15) 吉本 純・那須保友・赤木隆文・小浜常昭・津島知靖・尾崎 雄次郎・松村 陽右・大森 博之：進行 stage D 前立腺癌に対する vincristin, ifosfamide, peplomycin 併用療法。日泌尿会誌 **76** : 1~9, 1985
- 16) Stephens RL, Vaughn C, Lane M, Costanzi J, OBryan R, Balcorzac SP, Levin H, Frank J and Coltman CA: Adriamycin and cyclophosphamide versus hydroxyurea in advanced prostatic cancer. A randomized southwest oncology group study. *Cancer* **53** : 406~410, 1984

(1985年12月4日受付)